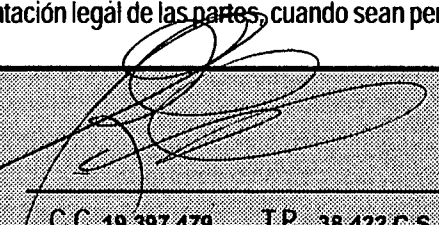




No. 03-003095- -00014-0000

Fecha: 2008-05-12 11:01:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 20

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.		
② SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., LTD. Dirección: 2-9, Kanda-Tsukasacho, 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPON. Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia Teléfono: 2432835 Fax: 2848489 E-mail: nannetti@col.net.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>19.397.479</u> TP <u>38.422</u> C.S.J.
④ Número de expediente: <u>03 003095</u>		
⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada <u>Desisto de las reivindicaciones 1 a 88. Presento nuevo capítulo reivindicatorio como sigue:</u> <u>(Ver siguientes folios)</u>		
⑥ Comprobante de pago No. <u>08 - 33,919</u> Fecha <u>2008-04-28</u>		
⑦ Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
⑧ NOMBRE <u>GERMAN CUBILLOS MENDOZA</u> FIRMA  C.C. <u>19.397.479</u> T.P. <u>38.422</u> C.S.J.		

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

REIVINDICACIONES

1. Hidrato A de Aripiprazol en donde el mencionado Hidrato A tiene:

Un espectro de difracción de polvo de rayos X que es sustancialmente igual al siguiente espectro, también de difracción de polvo de rayos X, que aparece en la figura 3, particularmente las bandas infrarrojas de absorción de 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Una curva endotérmica que es sustancialmente igual al análisis termo gravimétrico/ termo diferencial (tasa de calentamiento 5° C/min) y la curva endotérmica se muestra a continuación en la figura 1.
2. Un proceso para la preparación del Hidrato A en donde dicho proceso comprende la trituration de un hidrato convencional, hasta lograr un tamaño de partícula de 50 μm o menos.
3. Un proceso según la reivindicación 2, donde la trituration se realiza utilizando un atomizador el cual trabaja con una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, con rotación de alimentación 10-30rpm y tamaño de orificio de tamizado de 1-5mm.
4. El Hidrato A de Aripiprazol realizado mediante un proceso según las reivindicaciones 2 ó 3.
5. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.40% o menos después de colocar dicha

sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60°C y un nivel de humedad de 100%.

6. La sustancia medicamentosa de Aripiprazol, que tiene una baja higroscopicidad, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.10% o menos después de colocar dicha sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60°C y un nivel de humedad de 100%.
7. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, según la reivindicación 5, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.10% o menos después de colocar dicha sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad de 100%.
8. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, en donde tales cristales no se transformarán sustancialmente en una forma hidrosa de Aripiprazol, cuando se almacenen adecuadamente bajo una humedad relativa (RH) del 60% y a una temperatura de 25° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo que no será inferior durante 4 años.
9. Los cristales B anhidrosos de Aripiprazol, en donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, el cual es sustancialmente igual al siguiente espectro de difracción de polvo de rayos X, que aparece en la figura 5.

Bandas de absorción particulares infrarrojas a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Un pico endotérmico, cercano a 141.5° C, dentro del análisis termogravimétrico / térmico diferencial (tasa de calentamiento de 5° C/min) y un pico endotérmico de 140.7°C en calorimetría de escaneo diferencial, tasa de calentamiento de 5° C/min).

10. El cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 9, en donde dichos cristales B, tienen una baja higroscopicidad y su contenido de humedad es de 0.40% o menos después de colocar una sustancia medicamentosa de dichos cristales B, durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60°C y aun nivel de humedad del 100%.
11. El cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 10, en donde dichos cristales B, tienen una baja higroscopicidad y su contenido de humedad es de 0.10% o menos después de colocar una sustancia medicamentosa de dichos cristales B, durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60°C y aun nivel de humedad del 100%.
12. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol.
13. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 90-125°C durante 3-50 horas.
14. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso

comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 100°C durante 18 horas.

15. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 100°C durante 24 horas.

16. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 120°C durante 3 horas.

17. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 12, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol a 100°C durante 18 horas, después del calentamiento adicional, durante 3 horas a 120°C.

18. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, según una de las reivindicaciones 8-11 que se hace mediante un proceso que comprende el calentamiento del Hidrato A de Aripiprazol, durante 18 horas a 100°C, después de aplicar calor adicional durante 3 horas a 120°C.

19. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según una de las reivindicaciones 8-11 formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación 19

formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.

21. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación No 19 que se formulan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslíe por flash.
22. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica oral y sólida que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 10, y uno ó varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso de cristales B de Aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del Hidrato A de Aripiprazol que se define en la reivindicación 1.
23. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 22, en donde dicho proceso de cristales B de Aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del Hidrato A de Aripiprazol que se define en la reivindicación 1 a 90-125°C durante 3-50 horas aproximadamente.
24. Un proceso para la preparación de un sólido oral farmacéutico, que comprende cristales B de Aripiprazol anhidroso, que se define en la reivindicación 11, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde tal proceso de cristales B de Aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del hidrato A de Aripiprazol que se define en la reivindicación 1.
25. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 24, en donde dicho proceso

comprende el calentamiento del Hidrato A de Aripiprazol que se define en la reivindicación 1 a 90-125°C durante 3-50 horas.

26. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales no se transformarán sustancialmente en una forma hidrosa de Aripiprazol, cuando se almacenan adecuadamente a una humedad relativa (RH) de 60%, y a una temperatura de 25° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo, que no será inferior a un año.
27. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales no se transformarán sustancialmente en una forma hidrosa de Aripiprazol, cuando se almacenan adecuadamente bajo condiciones de una humedad relativa (RH) de 75%, y a una temperatura de 40°C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo, que no será inferior a 0.5 años.
28. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 9 y 26.
29. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 9 y 27.
30. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según las reivindicaciones 28 o 29, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables.

31. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación 30, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.
32. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación 30, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslía según el proceso flash.
33. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento, utilizado en el tratamiento de trastornos del sistema central.
34. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento, utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia.
35. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento, utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar.
36. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un fármaco para el tratamiento de esquizofrenia intratable (resistente a fármacos, crónica) con desorden cognitivo, o esquizofrenia no tratable (resistente a fármacos) crónica, sin trastorno cognitivo.
37. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de autismo,

síndrome de down, o trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

38. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, u otros trastornos neurodegenerativos.
39. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un fármaco para el tratamiento de pánico, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), trastornos de sueño, disfunciones sexuales, dependencia del alcohol y drogas, vómitos, enfermedades de la motilidad, obesidad, migraña o trastorno cognitivo.
40. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, depresión o manía.
41. Los cristales B de Aripiprazol anhidroso, porque son útiles para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de la esquizofrenia y los síntomas asociados con la misma.
42. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación humedecida de los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se define en la reivindicación 10, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100°C, y el dimensionamiento de los gránulos, luego el secado de los gránulos dimensionados, nuevamente a una temperatura de 70-100°C.

43. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación húmeda de los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se define en la reivindicación 11, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100°C, y el dimensionamiento de los gránulos, luego el secado de los gránulos dimensionados, nuevamente a una temperatura de 70-100°C.
44. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que es caracterizado por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100°C.
45. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 11, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100°C.
46. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución, que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o mas a un ph de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un Ph de 4.5, después de 60 minutos, y 55 % o más a un Ph de 5.0 después de 60 minutos.
47. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 11 y uno o varios portadores farmacéuticamente

aceptables donde dicha preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución, que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un Ph de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un Ph de 4.5, después de 60 minutos y 55 % o más a un Ph de 5.0 después de 60 minutos.

48. Los cristales C de Aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales C, tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X que se muestran en la figura 10, bandas de absorción particulares infrarrojas a 29-39, 2804, 1680, 1375 y 780cm⁻¹ en el espectro IR (Kbr), un pico endotérmico cercano a 150.2° C en el análisis termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.

Un espectro sólido ¹³ C-MNR que tienen picos característicos a 32.8 ppm, 60.8ppm, 74.9ppm, 104.9ppm, 152.2ppm y 175.2ppm.

49. Los cristales D de Aripiprazol anhidroso, donde tales cristales D tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, que se muestran en la figura 15.

Bandas de absorción infrarroja particulares a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cms⁻¹ en el espectro de IR Kbr . un pico endotérmico cercano a 136.8°C y 141.6°C en el análisis termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5°C/min y un espectro sólido de 13 c-NMR, que tiene picos característicos a 32.1ppm, 62.2ppm, 66.6ppm, 104.1ppm, 152.4ppm, 158.4ppm y 174.1ppm.

50. Los cristales E de Aripiprazol anhidroso, donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, que se

muestran en la figura 20, Bandas de absorción infrarroja particulares a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774cm⁻¹ en el espectro de IR Kbr y un pico endotérmico cercano a 146.5°C en el análisis termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.

51. Los cristales F de Aripiprazol anhidroso, donde tales cristales F tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, que se muestran en la figura 24, Bandas de absorción infrarroja particulares a 2940, 2815, 1679 1383, 1273, 1177, 1035, 963 790 cm⁻¹ en el espectro de IR Kbr y un pico endotérmico cercano a 137.5° C y 149.8°C en el análisis termogravimétrico/ termodiferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.
52. Un proceso para preparar cristales C de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 48, que se caracteriza por calentar los cristales de Aripiprazol anhidroso Convencional, los cristales B de Aripiprazol anhidroso, los cristales C de Aripiprazol anhidroso, los cristales D de Aripiprazol anhidroso, los cristales E de Aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de Aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
53. Un proceso para la preparación de cristales D de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 49, que se caracteriza por la recristalización de los cristales de Aripiprazol anhidroso Convencional, los cristales B de Aripiprazol anhidroso, los cristales C de Aripiprazol anhidroso, los cristales D de Aripiprazol anhidroso, los cristales E de Aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de Aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser

usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos a partir del tolueno.

54. Un proceso para la preparación de cristales E de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 50, que se caracteriza por calentar y disolver los cristales de Aripiprazol anhidroso Convencional, los cristales B de Aripiprazol anhidroso, los cristales C de Aripiprazol anhidroso, los cristales D de Aripiprazol anhidroso, los cristales E de Aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de Aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
55. Un proceso para la preparación de cristales F de Aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 51, que se caracteriza por calentar una suspensión de cristales de Aripiprazol anhidroso Convencional, los cristales B de Aripiprazol anhidroso, los cristales C de Aripiprazol anhidroso, los cristales D de Aripiprazol anhidroso, los cristales E de Aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de Aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
56. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un cristal de Aripiprazol anhidroso, que se selecciona a partir del grupo conformado por los cristales E de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 48, cristales D de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 49, cristales E de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 50, cristales F de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 51, conjuntamente con los portadores farmacéuticamente aceptables.

57. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales G de Aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 48, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100°C y dimensionándolos, luego secando los granos dimensionados entre 70° y 100°C nuevamente.
58. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales D de Aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 49, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100°C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados entre 70° y 100°C nuevamente.
59. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales E de Aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 50, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100°C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados nuevamente entre 70° y 100°C.
60. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales F de Aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 51, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 y 100°C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100°C.
61. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación sólida farmacéutica oral, que comprende los cristales C de Aripiprazol anhidroso,

según se definen en la reivindicación 48, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.

62. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales D de Aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 49, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.

63. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales E de Aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 50, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.

64. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales F de Aripiprazol anhidroso, que se definen en la reivindicación 51, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.

65. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, que se caracteriza por la granulación humedecida de cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura

entre 70° y 100°C y dimensionándolos, luego secar nuevamente los gránulos dimensionados a una temperatura entre 70° y 100°C.

66. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, que se caracteriza por la preparación farmacéutica oral sólida, que comprende cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.
67. Una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende una sustancia -medicamentosa de Aripiprazol y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos.
68. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 65, en donde dicha preparación oral, sólida farmacéutica, tienen por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.
69. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 66, en donde dicha preparación farmacéutica oral, sólida, tienen por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo

conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

70. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales C de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 48, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde la mencionada preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales C de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición,

71. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales D de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 49, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde la mencionada preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales D de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

72. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales E de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 50, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, la mencionada preparación farmacéutica oral sólida,

tienen por lo menos una tasa promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales E de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

73. La preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales F de Aripiprazol anhidroso definidos en la reivindicación 51, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde la mencionada preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos una tasa promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales F de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

74. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, que se caracteriza por la granulación humedecida convencional de cristales de Hidrato de Aripiprazol, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100°C dimensionándolos, y luego secar los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100°C .

75. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende los cristales B de Aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 10, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida que comprende cristales de

Hidrato de Aripiprazol convencionales, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100°C.

76. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 74, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición,
77. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 75, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y los cristales B de Aripiprazol anhidroso presentes en 1-70% en peso en base a la composición.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00014-0000

Fecha: 2008-05-12 11:01:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,919
FECHA : ABRIL 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANANETI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2733636	28/04/2008	103,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :		\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

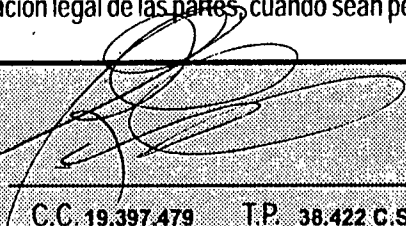
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 03-003095- -00014-0000

Fecha: 2008-05-12 11:01:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 20

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.		
② SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., LTD. Dirección: 2-9, Kanda -Tsukasacho, 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japon. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPON. Lugar de Constitución: JAPON Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u> </u>
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CUBILLOS MENDOZA Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina Dirección: 408, Bogotá, Colombia Teléfono: 2432835 Fax: 2848489 E-mail: nannetti@col.net.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>19.397.479</u> TP <u>38.422</u> C.S.J.
④ Número de expediente: <u>03 003095</u>		
⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada <u>Desisto de las reivindicaciones 1 a 88. Presento nuevo capítulo reivindicatorio como sigue:</u> <u>(Ver siguientes folios)</u> _____ _____ _____		
⑥ Comprobante de pago No. <u>08 - 33,919</u> Fecha <u>2008-04-28</u>		
⑦ Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
⑧ NOMBRE <u>GERMAN CUBILLOS MENDOZA</u> FIRMA <u></u> C.C. <u>19.397.479</u> T.P. <u>38.422</u> C.S.J.		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.		

n
s
—

Remington 2

FARMACIA

n
s
—

17ª edición

EDITORIAL MEDICA
panamericana

JUNÍN 831 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SANTIAGO DE CHILE - SÃO PAULO

Título del original en inglés

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed.
© 1985. The Philadelphia College of Pharmacy and Science.
Publicado en su 165º aniversario e impreso por
Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886	5ª edición, 1907	9ª edición, 1948	13ª edición, 1965
2ª edición, 1889	6ª edición, 1917	10ª edición, 1951	14ª edición, 1970
3ª edición, 1897	7ª edición, 1926	11ª edición, 1956	15ª edición, 1975
4ª edición, 1905	8ª edición, 1936	12ª edición, 1961	16ª edición, 1980

Traducción de

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.

efectuado por el

Dr. MARIO ARNALDO MARINO

y la Dra. LUCÍA BARCELONA DE GUERRERO

Supervisión a cargo del

Dr. RAÚL ALBERTO PORTA

Profesor adjunto interino de la Cátedra

de Farmacotecnia III de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica

de la Universidad Nacional

de Buenos Aires

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la Convención USP.

La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopoeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de la NF sobre fuerza, calidad, pureza, embalaje o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propósito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1845-1 (Tomo 1)
950-06-1846-X (Tomo 2)
950-06-5019-3 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

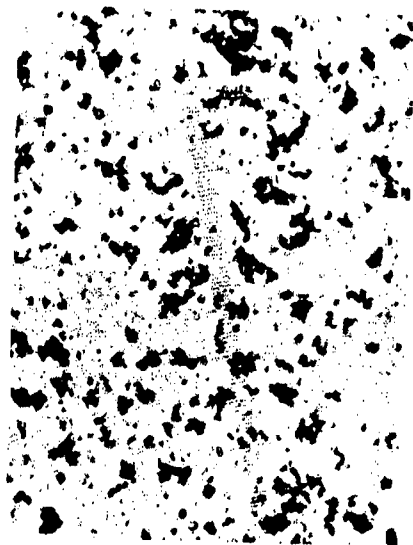
Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,
grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1987. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Junín 831, 1º piso - Buenos Aires

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 1987
en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
San José 831, Buenos Aires

un-
en-
cri-



FORMA I
SUSPENSIÓN INICIAL



FORMA I
SUSPENSIÓN A LAS 6 HORAS

Fig. 76-4. Microfotografías del cambio de tamaño de los cristales en una suspensión de la forma I de una droga experimental.

to o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino, como sucede con el carbono, que en el diamante cristaliza en el sistema cúbico y en el grafito en el sistema hexagonal. En general, los distintos polimorfos de un compuesto dado tienen una estructura y propiedades tan distintas como los cristales de dos compuestos diferentes. Así, la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma de los cristales, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general, se tendría que poder obtener cristales de formas distintas de una droga y modificar así las propiedades de desempeño de ese compuesto. Para hacer esto hay que conocer el comportamiento de los polimorfos. Se han publicado muchas reseñas sobre el tema del polimorfismo. Además en la bibliografía aparecen muchas indicaciones de la importancia del polimorfismo en productos farmacéuticos. Los trabajos de Kuhnert-Brandstatter y col., con esteroides, barbitúricos y antihistamínicos representarían el estudio más intensivo que se ha hecho sobre polimorfismo y drogas. En Inglaterra, Mesley y col., valiéndose de la espectroscopia infrarroja, describieron el polimorfismo de esteroides, barbitúricos y sulfonamidas. Los estudios de preformulación suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en drogas nuevas a las cuales se prepara para hacer investigaciones preliminares en animales de experimenta-

ción. Entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de formas metaestables, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

El cometido inicial del preformulador es determinar si la droga que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Por lo general para producir la cristalización de una forma metaestable se siguen los siguientes procedimientos:¹

a) Fúndase por completo una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y obsérvese la solidificación entre polares cruzados. Si luego de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o si se puede inducir ésta mediante sembrado o raspado, es probable que existan por lo menos dos formas polimórficas del compuesto. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. El superenfriamiento puede inducirse con una muestra pequeña, manteniendo el trozo fundido unos 30 segundos unos 10° por encima del punto de fusión. Dejando cuidadosamente el compuesto de lado sin sacudidas físicas antes de observarlo y mediante enfriamiento rápido del compuesto.

b) Calientese una muestra del compuesto sobre una placa

nos pulverizados producen imágenes de difracción de rayos X características que consisten en picos en determinadas posiciones y de intensidades variables. Cada trazado del retículo cristalino es característica de un determinado polimorfo. Este método tiene la ventaja, sobre otras técnicas de identificación, en que se examina la muestra tal como se presenta. Hay que poner cierto cuidado para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método no es destructivo. Varios investigadores han hecho difracción de rayos X para identificar polimorfos en productos farmacéuticos.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para identificar polimorfos. Deben usarse muestras sólidas porque los polimorfos de un compuesto tienen espectros idénticos cuando están en solución. La técnica se puede emplear para hacer identificaciones cualitativas y cuantitativas.

Métodos térmicos. La calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial se han usado extensamente para identificar polimorfos. En ambos métodos la pérdida o ganancia calórica debida a los cambios físicos o químicos que ocurren en una muestra, se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a un ritmo uniforme. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, sublimación, transición sólido-sólido y la pérdida de agua suelen producir efectos endotérmicos, en tanto que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas que se evalúan. Guillory obtuvo el calor de fusión del sulfatiazol y de la metilprednisolona. Ravin y col. utilizaron la calorimetría de rastreo diferencial para seguir el índice de conversión de los polimorfos del sulfatiazol.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin e Higuchi⁴ emplearon dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de cacao midiendo el volumen específico de este aceite enfriado rápidamente y con lentitud en función del aumento de la temperatura. La presencia de una forma metaestable se manifestó por una contracción en la gama térmica de 20 a 24° (fig. 76-7). La dilatometría es de gran exactitud, pero es muy tediosa e insume mucho tiempo. No se la usa mucho.

Para estudiar el polimorfismo se usa a veces la resonancia magnética polar, la resonancia magnética nuclear y la microscopia electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en dos tipos: 1) enantiotrópicos, en que una forma polimórfica puede convertirse de manera reversible en la otra modificando la temperatura o la presión, como el azufre, y 2) monotrópica, en que una forma polimórfica es inestable a todas las temperaturas y presiones, como los estearatos de glicerilo. A una temperatura y presión dadas sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable, pero pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables habrán de pasar a las formas de retículo estable con el correr del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se notó con la novobiocina. La droga amorfa se absorbía bien, pero al formularla en suspensión ocurría una reversión de la forma metaestable a otra cristalina más estable, de modo que se absorbía mal.

Habiéndose determinado que una droga existe en más de una forma cristalina, se deben establecer las condiciones en que se puede producir cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden hacer que predomine una forma de cristal. En esta investigación preliminar, para establecer estas condiciones hay que monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se hizo calorimetría de rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y que se los podría preparar satisfactoriamente. En las figuras 76-8 a 76-10 aparecen los datos respectivos para llegar a esta conclusión. Cuando se demuestra que hay polimorfos se deben preparar experimentos para determinar si las propiedades difieren o no lo suficiente como para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico.

Al principio se pueden hacer pruebas de disolución para detectar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes, siempre que se utilice un sistema de

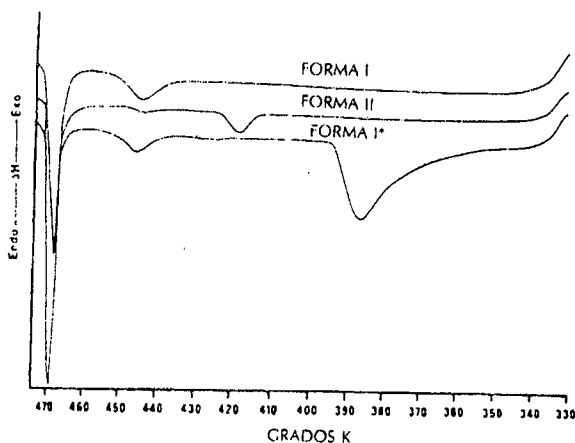


Fig. 76-8. Termogramas para las formas I, I* y II de SK&F 30097.